

**Untersuchungen
der Kapillarpermeabilität mit Hilfe von
„EVANS BLUE“ bei gesunden Frauen,
normalen Schwangeren und Toxikosen**

Ingrid Abel

1960

Aus der Universitätsfrauenklinik Mainz
K. -Direktor : Professor Dr. V. Friedberg

UNTERSUCHUNGEN DER KAPILLARPERMEABILITÄT MIT HILFE VON
"EVANS BLUE" BEI GESUNDEN FRAUEN, NORMALEN SCHWANGEREN
UND TOXIKOSEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt
von
Ingrid Abel Mainz

1960

Referent : Professor Dr. V. Friedberg
Korreferent : Professor Dr. Thomsen
Dekan : Professor Dr. Dr. Lang



Inhaltsverzeichnis.

- I. Einleitung
- II. Anatomie der Kapillaren
- III. Physiologie der Kapillaren
 - 1. Stoffaustausch durch Filtration und Diffusion
 - 2. Kapillarpermeabilität
 - a) Chemie der Plasmaeiweißkörper
 - b) Durchtritt der Plasmaeiweißkörper
 - 3. Steuerung des Stoffaustausches
- IV. Veränderungen in der Schwangerschaft und bei Toxikosen
 - 1. Im Blut
 - 2. Im Urin
 - 3. An der Kapillare
- V. Untersuchungsmethoden der Kapillarpermeabilität
- VI. Eigene Untersuchungen der Albuminpermeabilität mittels Evans Blue
 - 1. Charakteristik von Evans Blue
 - 2. Methodik
 - 3. Ergebnisse
 - 4. Besprechung der Ergebnisse
 - 5. Zusammenfassung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0096

I. Einleitung

Als wesentlichste Voraussetzung für das Leben sowohl der einzelligen Alge als auch des hochdifferenzierten menschlichen Organismus gilt der Stoffaustausch. Mittler für den Stoffaustausch zwischen Umwelt und Zelle ist bei den Warmblütlern ein spezifisches Organ, das Blut. Der Ort, an dem sich der Stoffaustausch vollzieht, ist die Kapillare, die damit eine entscheidende Position im Stoffwechselgeschehen inne hat.

Als 1661 Malpighi die Strömung des Blutes in den Kapillaren wahrnahm, öffnete er damit der Forschung ein Tor in ein Gebiet morphologischer, physiologischer und auch klinischer Erkenntnis, das bis zum heutigen Tag aktuell geblieben ist und in seiner Mannigfaltigkeit schwerlich bis ins letzte erfaßt und zu einer Einheit koordiniert werden kann.

II. Anatomie der Kapillaren

Die Kapillare, der muskelfreie Endothelschlauch zwischen Arteriole und Vene, ist die biologische Grenze zwischen dem Plasmaraum des Blutes und dem Interstitium. Um ein Optimum für den Stoffaustausch zu bieten, ist der anatomische Aufbau gering. Das morphologische Standardbild einer Kapillare wird von folgenden Strukturelementen geprägt: dem Endothel, der Basalmembran und den Perizyten.

Das Kapillarendothel ist ein niedriges, einschichtiges Plattenepithel, dessen Zellen in Imprägnationspräparaten rhombische Gestalt haben und durch eine besondere Kittsubstanz voneinander getrennt sind. Dieser sogenannte Zement soll nach der Auffassung von Chambers und Zweifach die eigentliche Durchtrittsstelle für die auszutauschenden Stoffe sein, während den Endothelzellen nur die Aufgabe zufällt, den Zement fortlaufend neu hervorzubringen. Nach Pappenheimer nehmen nur die lipoidunlöslichen Stoffe ihren Weg über die Kittsubstanz.

Das Endothel wird von der Basalmembran unterschichtet, die argyrophile Fäserchen besitzt, mit denen sie sich in die kollagenen Fasern der Nachbarschaft fortsetzt und so eine gewisse Verankerung der Kapillare garantiert. Zwischen diesem Gitterwerk breitet sich die homogene Grundhaut aus, deren Feinstruktur ein Protein - Lipidsystem darstellt.

Der Basalmembran liegen die Perizyten auf, die im Zusammenspiel mit dem quellungsfähigen Endothel durch Verformen ihres Cytoplasmas die Durchtrittsmöglichkeit für Substanzen verändern können (Dalton, Hall) und für den Kapillartonus verantwortlich gemacht werden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben in jüngster Zeit die rechnerischen Ermittlungen Pappenheimers über die poröse Struktur der Kapillare bekräftigt. Als erster konnte Hall dieses Porensystem an Glomeruluskapillaren sichtbar machen. Nach Hall gibt es in der einzelnen Kapillare mehrere Schichten von Porenfiltern, deren Durchmesser verschieden groß sind. Nach Pappenheimer beträgt die gesamte Porenoberfläche 0,2 % der Kapillaroberfläche. Diese zylindrischen Poren besitzen einen Radius von 30 bis 45 Å bei Muskelkapillaren; für die Niere werden größere Poren angegeben.

Für die Gesamtmuskelmasse des Menschen ist mit einer Kapillaroberfläche von 6300 m^2 zu rechnen. Die Kapillaroberfläche ist keineswegs in jedem Organ ständig in toto beansprucht (mit Ausnahme der Niere), sondern wechselt nach dem jeweiligen Bedarf. Dabei kann es zu einer zahlenmäßigen Vergrößerung der durchströmten Kapillaren sowie zu einer Erweiterung bereits durchströmter Kapillaren kommen. Hierbei spielen Stoffwechselendprodukte und nervös-reflektorische Impulse die Hauptrolle. Ein Öffnen und Verschließen der Kapillare kommt über Muskelfasern der Metarteriolen zustande, die an dem Übergang in die Kapillare diese ringförmig umgeben.

III. Physiologie der Kapillaren.

Die Physiologie der Kapillarmembran und ihrer Austauschigenschaften wurde durch Starling begründet, später vor allem von Krogh und Landis gefördert. In neuerer Zeit hat vor allem Pappenheimer bedeutende Beiträge theoretischer und experimenteller Natur geliefert.

1. Stoffaustausch durch Filtration und Diffusion

Die Passage durch die Kapillarwand erfolgt nach Meinung namhafter Autoren in erster Linie durch passive Filtrations- und Diffusionsprozesse. Bei diesem Geschehen wurde von Ludwig dem hydrostatischen Druck die Hauptbedeutung zugeschrieben.

1896 stellte Starling die Hypothese auf, daß Richtung und Geschwindigkeit des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe von drei Faktoren bestimmt würden :

- a) durch die Differenz des hydrostatischen Druckes beiderseits der Kapillare,
- b) durch die Differenz des osmotischen Druckes der Eiweißkörper beiderseits der Kapillare,
- c) durch die physikalischen Eigenschaften der wie ein mechanisches Filter wirkenden Kapillarmembran.

Starling faßte die Kapillare als semipermeable Membran auf, also für Eiweiß undurchlässig. An eindrucksvollen Versuchen stellte er die Bedeutung der Bluteiweißkörper für die Flüssigkeitsbewegung im tierischen Organismus heraus. Er zeigte, daß die wasserbindende Kraft nicht vom osmotischen Druck der Elektrolyte sondern von den hochmolekularen Eiweißkörpern ausgemacht wird. So sah Starling bereits den Flüssigkeitsaustausch durch die Kapillarmembran als Summe aus physikalisch-chemischen und mechanischen Faktoren.

Später konnte Schade an der von ihm entwickelten "onkodynen Röhre", einem Kapillarmodell, Starlings Hypothese bekräftigen. Er wies nach, daß im Anfangsteil dieses Röhrensystems Filtrationsprozesse stattfinden, da hier der Blutdruck den kolloidosmotischen Druck der Eiweiße übersteigt, während am Endteil eine Rückresorption stattfindet, da dort der Kapillardruck niedriger als der kolloidosmotische ist. Im Verlauf der einzelnen Kapillare gibt es also einen Umkehrpunkt, an dem keine Flüssigkeitsbewegung stattfindet. Den direkten Beweis, daß diese Verhältnisse auch für ein biologisches Objekt zutreffen, erbrachte Landis durch Einführen einer Mikropipette in Kapillaren des Froschmesenteriums.

Entscheidend für einen Flüssigkeitsaustritt ist der effektive Filtrationsdruck, die Differenz von Kapillardruck und kolloidosmotischem Druck. Die Filtrationsgeschwindigkeit erweist sich ihm linear proportional.

Ein weiterer verantwortlicher Faktor bei dem Stoffaustausch durch die Kapillare ist die Diffusion, eine unabhängig voneinander erfolgende Ausbreitung von Lösungsmittel und gelösten Teilchen durch eine Membran. Die Diffusionsgeschwindigkeit ist eine Funktion der Molekülgröße. Bei kleinen Molekülen ist sie so groß, daß sie den Hauptprozeß im Austausch zwischen Blut und Gewebe ausmacht. Für Wasser, Kochsalz, Glukose und Harnstoff erfolgt die Diffusion durch die Kapillare mit ungeheurer Intensität; für Wasser z.B. 80 mal so schnell als dieses vom einströmenden Blutplasma an die Kapillare gebracht wird. Ferner hängt die Diffusion von der Beschaffenheit der Membran ab, ihrer Porosität. Liegt der Durchmesser der Poren in der Größenordnung der Durchmesser der zu diffundierenden Moleküle, so wird die Membran zu einem Molekülsieb.

Sicher spielen noch andere Faktoren eine nicht zu unterschätzende Rolle; so der vom Ernährungszustand abhängige Gewebsdruck, mit dessen Abnahme eine Steigerung der Durchlässigkeit der Kapillare parallel läuft, die aber die Eiweißdurchlässigkeit nicht betrifft.

In der letzten Zeit wird in der von Chambers und Zweifach erkannten Vasomotion eine Voraussetzung des physiologischen Stoffaustausches gesehen. Eine Änderung in dieser normalen, periodischen Gefäßaktivität kann nach Küchmeister durch Änderung der Frequenz und Amplitude der Kaliberschwankungen und durch Änderung der relativen Dauer der Konstriktionsphase gegenüber der Dilatationsphase zustande kommen.

Durch eine Verstärkung der Vasomotion werden die haemodynamischen Voraussetzungen für einen erhöhten Stoffaustausch angezeigt. Normalerweise vollzieht sich der aktive Wechsel der Kapillarweite alle 30 sec bis 3 min. Die Vasomotion ist humoral gesteuert, wie Denervierungsversuche von Zweifach, Nicol und Webb c. s. erwiesen.

Daß der Stoffaustausch durch die Kapillare nicht allein ein physikalisches sondern vor allem ein biologisches Geschehen ist, geht schon aus der Tatsache hervor, daß die für den Austausch in Frage kommende Fläche nur 0,2 % der histologischen Kapillaroberfläche ausmacht. Wir müssen daher an einen aktiven gerichteten Transport durch die Kapillare in Analogie zur Zellmembran denken (Thannhauser), der besonders die Möglichkeiten des Durchtritts höhermolekularer Substanzen verbessert.

2) Kapillarpermeabilität

Wohl das Kernstück in der Physiologie der Kapillarfunktion ist die Kapillarpermeabilität. Darunter wird die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Wasser mit echt und unecht gelösten Substanzen verstanden. Dabei ist es exakt, anzugeben, welche Menge welcher Substanz in welcher Zeit und unter welchem Einfluß die Kapillarwand durchdringt (Küchmeister).

Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, gingen wir im einzelnen auf die Permeabilitätsverhältnisse aller im Blut vorkommender Elemente ein. Hier soll uns vor allem die Eiweißpermeabilität interessieren. Dazu ist es notwendig, einleitend auf die Eigenschaften der Plasmaproteine hinzuweisen.

a) Chemie der Plasmaeweißkörper

Die Proteine sind Verbindungen von sehr hohem Molekulargewicht, welches sich nach Svedberg um ein Vielfaches von 17600 gruppiert. Über Molekulargewicht und Form der Moleküle kann man durch Isolierung der reinen Proteine genaue Aussagen machen. Beide haben große Bedeutung beim Stoffaustausch im Gewebe. Die Serumalbumine besitzen ein Molekulargewicht von 68000. Sie können als Rotationsellipsoide von 38 Å Durchmesser und 150 Å Länge angesehen werden. Bei den Globulinen unterteilt man in α , β und γ - Globuline, wovon das γ - Globulin das größte ist.

Die Proteine sind aus Aminosäuren aufgebaut und geben kolloidale Lösungen. Ihr Stickstoffgehalt ist konstant 16 %, so daß man über die Bestimmung des Stickstoffgehaltes den Wert für den Eiweißgehalt durch Multiplikation mit 6,25 errechnen kann (Kjeldahl).

Der prozentuale Anteil der Eiweißkörper im Plasma beträgt 7 bis 8 %. Davon entfallen auf die Albumine 4,2 %, auf die Globuline 3,1 %. Das Fibrinogen macht

nur einen kleinen Anteil (0,2 bis 0,4 %) aus. Das Verhältnis Albumin/Globulin bezeichnet man als "Eiweißquotient".

Die Funktionen der Plasmaeiweiße sind mannigfaltig entsprechend ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften. Die Proteine sind Ampholyte, d.h. sie können sowohl als Säure als auch als Base fungieren (Pufferwirkung). Dies ist abhängig von ihrem Gehalt an Dicarbonsäuren bzw. Hexonbasen. Für alle Eiweißkörper gibt es einen isoelektrischen Punkt, an dem sie in gleichem Maße H^+ und OH^- abdissoziieren. Hier ist ihre Stabilität am geringsten.

In der Regelung des Wasserhaushaltes nehmen die Proteine die Primärstellung ein. Sie beanspruchen einen beträchtlichen Teil des Plasmawassers als Hydrationswasser, dessen Menge abhängig ist von der Wasserstoffionenkonzentration. So kommt es, daß die Hydrophilie am isoelektrischen Punkt ein Minimum erreicht. Verschiebt sich der p_H -Wert nach der alkalischen Seite, so quellen die Eiweißkörper durch Wasserretention auf. Durch die veränderbare Hydratation der Eiweißkörper besitzt der Organismus einen ausgezeichneten Regulationsmechanismus zur Wahrung des osmotischen Druckes im Blut.

Welche Bedeutung die Plasmaeiweißkörper bei dem Transport des Wassers durch die Kapillare haben, erkannte und bewies experimentell schon Starling, als er die hintere Extremität eines Hundes solange mit Ringerscher Lösung durchströmte bis ein starkes Ödem entstand. Setzte er der Flüssigkeit Eiweißkörper hinzu, so verschwand das Ödem rasch. Diese Leistung der Plasmaeiweißkörper deutete Starling so: Die Proteine können auf Grund ihres kolloidalen Charakters nicht die Kapillarwand durchdringen. Auf Grund ihrer Affinität zum Wasser halten sie immer ein bestimmtes Quantum Wasser in der Kapillare zurück, bzw. reißen dieses durch die Membranwand an sich. Die Kraft, mit der das geschieht, wird als kolloidosmotischer oder onkotischer Druck bezeichnet.

Der onkotische Druck der einzelnen Plasmaeiweiße ist verschieden groß entsprechend ihrer Hydrophilie. Besonders wasseranziehend wirken die Albumine infolge ihres kleinen Molekulargewichts, so daß nicht nur der quantitative sondern auch der qualitative Gehalt der einzelnen Eiweißfraktionen im Plasma den onkotischen Druck bestimmt. Unter normalen Bedingungen beträgt der onkotische Druck 400 mm H_2O - Säule.

Das gleiche Bild wie der eben beschriebene Starlingsche Versuch bietet die Natur bei den mit einer Hypoproteinämie einhergehenden Krankheitsprozessen (Nephrose, Hungerödem etc.).

Weiterhin erfüllen die Plasmaproteine eine Vehikelfunktion, da sie mit verschiedenen wasserunlöslichen Stoffen eine Komplexbindung eingehen. So konnte Bennhold nachweisen, daß viele Farbstoffe ausschließlich an das Albumin gebunden werden und als Albuminkomplex permeieren (z.B. Bilirubin und Urobilin). Diese Fähigkeit der Komplexbildung ist von größter Bedeutung für eine der Hauptfunktionen des Blu-

tes, den Transport von Nähr- und Wirkstoffen sowie Stoffwechselprodukten. Fette, Fettsäuren, Phosphatide, Sterine u. a. m. können nur in dieser Form von einem Organ zum anderen transportiert werden. Viele Stoffe sind auch innerhalb der Gewebe an Proteine gebunden, und es erfolgt ein Austausch der Stoffe zwischen Zell- und Plasmaproteinen. Die Leber ist das wichtigste Organ des Eiweißstoffwechsels. Hier wird das Nahrungseiweiß abgelagert und bei Bedarf in Form von Albumin abgegeben. Am Aufbau der Globuline sind das Knochenmark und die Zellen des RES beteiligt.

Die drei elegantesten Trennungen der Eiweißfraktionen sind Elektrophorese (Tiselius), Papierchromatographie und Ultrazentrifuge. Erstere beruht auf der unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit der einzelnen Proteine im elektrischen Feld. Diese ist im wesentlichen abhängig von der elektrischen Ladung, der Größe und der Form der wandernden Teilchen. Am schnellsten wandern daher die Albumine. Die Papierchromatographie beruht auf dem Verteilungsprinzip, d.h. auf der verschiedenen großen Gleichgewichtsverteilung der einzelnen Stoffe zwischen Lösung und Oberfläche des Adsorbens. Als feste Phase dient Filtrierpapier, als flüssige ein wasserhaltiges organisches Lösungsmittel. Bei der Wanderung längs des Papierstreifens führt das Lösungsmittel die verschiedenen Komponenten des Gemisches mit verschiedener Geschwindigkeit mit sich. Durch geeignete Farbreaktionen wird dieser Vorgang am getrockneten Filtrierpapier sichtbar gemacht. Die Eiweißfraktionen lassen sich auch durch sehr hohe Zentrifugalkräfte trennen, da die größten Proteine entsprechend ihres höheren Molekulargewichtes am schnellsten sedimentieren. Ähnlich wie bei der Elektrophorese entstehen dabei scharf abgegrenzte Zonen.

Die Bedeutung des Albumins, dessen Permeation in dieser Arbeit mein Hauptinteresse gilt, soll noch einmal zusammenfassend hervorgehoben werden :

- 1) Aufrechterhaltung des kolloid-osmotischen Druckes,
- 2) Vehikelfunktion für Bilirubin, Urobilin, Hormone und Fermente sowie für viele Medikamente.

Eine Hypalbuminämie kann durch zahlreiche Ursachen ausgelöst werden. Ihre Folgen sind mannigfaltig und oft nur schwer in Einzelsymptome aufzugliedern. Am auffälligsten sind Ödem- bzw. Aszitesbildung, Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, verminderte Organversorgung mit Aminosäuren, Vitaminen, Hormonen und Störungen im Abtransport von Abbauprodukten.

b) Durchtritt der Plasmaeiweißkörper

Daß die Kapillare bei bestimmten Krankheiten für Eiweiß permeabel werden kann, steht außer Frage. Nach Schade ist das Durchlässigwerden der Kapillare für Eiweiß einer der ein Ödem ursächlich bedingenden Faktoren. Untersuchungen der Ödemflüssigkeit auf ihren Eiweißgehalt ergaben besonders beim nephritischen Ödem sehr hohe Werte. Durch Markierung der Plasmaeiweiße mit radioaktiven Stoffen oder

Evans Blue konnte in zahlreichen Arbeiten bewiesen werden, daß der Eiweißgehalt der Ödeme aus dem Blut stammt. Auf diese Methode zur Prüfung der Kapillarpermeabilität wird unten noch näher eingegangen. Nach Eppinger ist die Albuminurie als Folge einer Störung der Glomerulusmembran nur als Teilerscheinung einer allgemeinen Kapillarpermeabilitätsstörung aufzufassen. Er spricht von einer "Albuminurie ins Gewebe". Nun gilt es aber die Frage zu beantworten, ob die normale Kapillarmembran tatsächlich für Eiweiß impermeabel ist wie Starling voraussetzte. Auch Eppingers Permeabilitätspathologie fußt ja auf dieser Annahme. Im Tierexperiment erzeugte Whipple mit föllig normalem Hundeplasma eine Hyperproteinämie. Steigerte er diese über 10 %, so trat bei völlig intakten Nieren eine Albuminurie auf. Die meisten Autoren waren bislang der Ansicht, daß unter physiologischen Bedingungen Eiweiß nur in ganz geringem Umfang die Kapillarmembran passiert. Auch bei diesem Problem gewann man mit Hilfe der radioaktiven Proteine neue Aspekte. Nach Transfusionen von aktivem Plasma (N^{15}) ist dieses nach 24 Stunden bereits zu 50 % aus dem Blut verschwunden (Fink). Schoenberger untersuchte den Austausch von markiertem Albumin zwischen Blut und Aszites. Schon wenige Stunden nach intravenöser Gabe von J^{131} ist auch im Aszites eine deutliche Aktivität nachweisbar. Schoenberger gibt eine stündliche Abwanderung von über 4 % an. Forker, Chaikoff und Reinhardt untersuchten den Durchtritt von Plasmaproteinen in das Lymphsystem bei Ratten und Hunden. Nach intavenöser Zufuhr von S^{35} gewannen sie Lymphc aus dem Ductus thoracicus und untersuchten diese auf Radioaktivität. Sie fanden bereits wenige Minuten post injektionem markierte Proteine in der Lymphe. Schwartzkopf untersuchte die Proteinpassage mit Hilfe von Evans Blue. Er zeigte, daß der Abfall des Farbstoffes im Blut parallel läuft dem Anstieg desselben im Gewebssaft. Da der Farbstoff sich an das Albumin anlagert, entsteht erst mit dem Austausch des Eiweißes ein Diffusionsgleichgewicht, das bei Schwartzkopfs Untersuchungen einmal nach 8, einmal nach 25 Stunden erreicht war. Wassermann und Mayersohn verfolgten den Austausch von J^{131} zwischen Blut und Lymphe am Menschen. Nach etwa 8 Stunden befand sich der markierte Albuminspiegel der beiden Flüssigkeiten im Gleichgewicht. Nach Greger sen und Rawson, die mit Hilfe von Evans Blue das Plasmavolumen bestimmten, macht der Farbstoffschwund in den ersten Stunden - also vor dem Rückstrom farbstoffhaltiger Lymphe in die Blutbahn - eine direkte Aussage über die Albuminmenge. die ständig bei der Blutzirkulation die Blutbahn verläßt.

Obwohl die Permeabilität peripherer Kapillaren für Albumine gemessen an der Permeabilität für Glukose verschwindend klein ist, genügt sie nach Pappenheimer doch für den Durchtritt überraschend großer Proteinmengen innerhalb weniger Stunden bei normalen Filtrationsbedingungen. Er berechnete für die einmalige Passage der im Plasma enthaltenen Albuminmenge eine Dauer von 18 Stunden. Gut stimmen damit seine Isotopenversuche am Ganztier überein. Im Experiment benötigte die gesamte Albuminmenge des Plasmas zum Permeieren 16,6 Stunden.

Erfolgt diese unter physiologischen Verhältnissen vorhandene Eiweißpermeabilität nun

nur in Richtung Plasma - Gewebe ? Diese Frage beleuchtete Oeff, indem er Serum-eiweiß mit J^{131} markierte und die Schwundrate verfolgte. Nach einer gewissen Zeit nahm er eine Austauschtransfusion mit nicht radioaktivem Plasma vor. Dadurch erhielt er entsprechend der Verdünnung einen starken Aktivitätsabfall. Aber dann kam es wieder zu einem geringen Anstieg der Aktivität, offenbar durch Einschwemmung markierten Eiweißes aus dem extrakapillären Raum in die Blutbahn. Es ist anzunehmen, daß das Eiweiß als intaktes Molekül gespeichert war; wäre es bei der Passage abgebaut worden, hätte es wahrscheinlich seine radioaktive Jodmarkierung verloren.

Schoenberger und Mitarbeiter zeigten bei einem Fall von Lebercirrhose, daß das radioaktivmarkierte Albumin rasch aus dem Peritonealraum in das Blut übertritt. Schoenberger kam bei der rechnerischen Auswertung seiner Ergebnisse zu einem Austausch von rund 4 % Albumin pro Stunde. Auch die Versuche von Schwartzkopf über die Austauschvorgänge zwischen Aszites und Blutbahn seien besonders hervorgehoben. Er benutzte zur Markierung Evans Blue. Seine Arbeit bestätigt den ständigen Austausch von Albumin, wobei die Abwanderungsgeschwindigkeit des Proteins abhängig ist vom Gesamtalbumingehalt des Aszites. Daneben bestimmte er die Verweildauer des Farbstoffes im Organismus und fand Werte von 12 bis 24 Tagen. Diese Austauschvorgänge erfolgen zum größten Teil durch Diffusion. Die kolloidosmotische Druckdifferenz zwischen Plasma und Aszites bleibt während des Austausches konstant.

Es besteht also heute kein Zweifel mehr, daß sich auch im extravasalen Raum Eiweiß befindet, das in seiner Menge dem im Gefäß befindlichen entspricht (Oeff und Kessel). Zwischen beiden Räumen werden die Eiweißkörper ständig ausgetauscht und zwar alle Fraktionen. Oeff und König untersuchten mittels radioaktiver Eiweißfraktionen darüber hinaus noch den Proteinaustausch in den einzelnen Organen. Sie fanden, daß die Albuminpenetration örtlich variiert und besonders groß ist in Organen mit hohem Stoffwechsel (Leber, Niere, Darm, Herz, Muskel).

Wir wissen also, daß Starlings Konzeptionen betreffs der Flüssigkeitsbewegung mehrfach durchbrochen wird :

- 1) Die Kapillarwand ist, wenn auch in geringem Maße, für Eiweiß durchlässig und zwar in verschiedenen Organen verschieden stark.
- 2) Die Eiweißpermeabilität ist im einzelnen Organ variabel (sie nimmt im Muskel bei Tätigkeit zu), ja sie ist sogar im Anfangsteil ein und derselben Kapillare größer als im Endstück, ein Phänomen, das dem Einfluß des venösen Blutes zugeschrieben wird (Rein).

3) Steuerung des Stoffaustausches.

Wie erfolgt nun der Eiweißaustausch durch die Kapillaren ? Der genaue Mechanismus ist noch nicht bekannt. Man kann jedoch drei größere Formenkreise des Stoffaustausches unterscheiden. Einmal die vorwiegend von physikalischen Faktoren abhängige Form, die durch ein kompliziertes Zusammenspiel rein passiver Prozesse gekennzeichnet ist. Hierzu gehört das Verhalten des hydrostatischen und osmotischen Druckes, die Viskosität des Blutes, die effektive Porengröße, die Porengestalt, die Filtrationsgeschwindigkeit, die Änderungen des Gefäßkalibers, der Dehnungszustand der Kapillarwand u. a. . Natürlich sind diese Momente weitgehend von den Verhältnissen im allgemeinen Kreislauf (Blutdruck) abhängig. Unter diesen Größen spielt die von Pappenheimer gefundene Beziehung zwischen Filtrationsgeschwindigkeit und Siebwirkung für große Moleküle - als Eiweißmoleküle - eine bedeutsame Rolle. Da beide Größen einander proportional sind, kann es bei mangelhafter Durchblutung und der damit verbundenen Verringerung der Filtrationsgeschwindigkeit zu einer Herabsetzung der Siebfunktion kommen, die eine relative Zunahme des Durchtritts von Eiweißmolekülen durch die Kapillarwand zur Folge hat. Eine schlechte Durchblutung kann auf diese Weise den Eiweißgehalt der Gewebsflüssigkeit erhöhen, ohne daß damit eine generell erhöhte Kapillarpermeabilität verbunden wäre.

Die zweite Form des Stoffaustausches durch die Kapillarwand wird als sogenannter aktiver Transport bezeichnet und ist sowohl von den biochemischen Besonderheiten der Kapillarmembran als auch von energieerfordernden Prozessen enzymatischer Natur abhängig. Dieser aktive Transport durch die Kapillarwand scheint speziell die Möglichkeit des transkapillaren Austausches höhermolekularer Substanzen zu verbessern. Die hierbei interessierenden Enzyme spielen nicht nur eine Vermittlerrolle spezifischer Substrate (wie bei Phosphaten, Glukose, CO_2 , K^+ , Na^+ usw.) sondern bewirken auch als Katalysatoren einen Strukturwandel der Kapillarmembran selbst und damit eine Durchlässigkeitserhöhung, also ohne Bezug auf ein spezifisch transportiertes Substrat. Zu den letzteren gehören die Enzyme, welche die Kohlehydratgruppen des extraendothelialen Kapillarwandanteils in ihrer chemischen und physikalischen Beschaffenheit beeinflussen, deren bekanntester Vertreter die Hyaluronidase ist. Wie Zweifach und Chambers am überlebenden Mesoappendixpräparat bei der Ratte nachweisen konnten, greift mittels Mikroinjektion applizierte Hyaluronidase in erster Linie die aus Hyaluronat bestehende perikapilläre Matrix an und bewirkt durch deren Auflockerung und Ruptur petechiale Blutungen sowie vermehrten Durchtritt von Farbstoffen (Evans Blue). Abell und Aylward u. a. hatten schon vorher gefunden, daß injizierte Hyaluronidase die Permeabilität der Kapillaren für Eiweiß und kolloidale Farbstoffe erhöht. Obwohl zur Erzielung dieser Effekte auffallend große Hyaluronidasemengen erforderlich waren, ist bezüglich der Wichtigkeit der Hyaluronidase im physiologischen Geschehen zu bedenken, daß der im Serum bestehende hohe Gehalt an wirksamen Hyaluronidaseinhibitoren offensichtlich die Aufgabe hat, die Wirksamkeit dieses Enzyms möglichst gering zu halten und somit auf die Bedeutung der

Hyaluronidase hinweist. Bezüglich der Experimente ist es daher nicht verwunderlich, daß große Mengen von Hyaluronidase zur Überwindung der Inhibitoren notwendig waren. Schon einfache Infektionen können eine Anreicherung von Hyaluronidase im Kapillargebiet bewirken, die bei chronischen Entzündungen bis auf das 4-fache der Norm ansteigen kann (Mayer c.s.). Die kapillarabdichtende Wirkung einer Anzahl von Stoffen aus der Reihe der Antihistamine beruhen auf einer starken Hemmung der Hyaluronidase (Mayer, Kull, Elster, Freeman, Lowry). Auch das Vitamin P (Permeabilitätsvitamin) ist ein Hyaluronidaseinhibitor. Die kapillarabdichtende Wirkung des Adrenalins wird ebenfalls teilweise durch seinen Charakter als Hemmstoff der Hyaluronidase erklärt (Homburger).

Die dritte Form der Steuerung des transkapillären Stoffaustausches ist hormonaler Art. Am besten bekannt ist hier die Rolle der Nebenniere, die in einem Synergismus von Rinde und Mark die Schleusenfunktion der Kapillarmembran auf ein optimales Mindestmaß reduziert. Nach Entfernung der Nebennieren bei Ratten nimmt nach einem Initialstadium, in dem nur die Ansprechbarkeit auf Adrenalin verlorenggeht, die Durchlässigkeit der Kapillarwand zu, die Endothelzellen verlieren ihren Turgor, ihre Gestalt ändert sich. Es tritt eine Membranschädigung auf mit Rupturen der perikapillären Bindegewebsscheiden. An den kleinen, stark dilatierten Venen kommt es zu Läsionen mit Petechien. Gleichzeitig tritt vermehrt Eiweiß in die Lymphe über (Zweifach, Shorr, Black, Cope, Brenizer, Polderman). Diese Erscheinungen sind nicht nur durch das Fehlen von Adrenalin sondern auch von Cortison bedingt. Adrenalin ruft schon in großen Verdünnungen einen Spasmus der präkapillären Sphinkteren hervor und bewirkt dadurch eine passive Verengung der Kapillaren mit Schrumpfung und Verdichtung ihrer Membranen. Während Adrenalin also vorwiegend durch eine Entlastung des Kapillarkreislaufs die Kapillarpermeabilität beeinflusst, greifen das Cortison und die 11-Oxysteroiden wahrscheinlich unmittelbar an der Kapillarwand an (Menkin). Eine Hemmung der Hyaluronidase konnte dafür nicht sicher verantwortlich gemacht werden. Dagegen scheint es erwiesen, daß Cortison die perikapillären Scheiden und den intraendothelialen Zement im Sinne einer ihrem Wesen nach ungeklärten unmittelbaren Abdichtung beeinflusst (Robson, Duthie). Ähnlich den Oxysteroiden der Nebennieren scheinen auch die Östrogene die Kapillarwanddichte zu erhöhen oder die Kapillardurchlässigkeit herabzusetzen. Mit der Voraussetzung einer Erhöhung der Kapillardurchlässigkeit während der Schwangerschaft (Szontagh) steht die Beobachtung im Einklang, daß sowohl Progesteron (Hayes) wie Choriongonadotropin die Permeabilität für Eiweiß steigern (Lurie).

Unter bestimmten, meist krankhaften Situationen greifen neben den klassischen Hormonen noch hormonartige Wirkstoffe vom Typ der Gewebshormone in die Steuerung der Kapillarpermeabilität ein. Der bekannteste Stoff dieser Art ist das Histamin, welches eine Erweiterung der Arteriolen und Metarteriolen bedingt und dadurch eine Blutüberfüllung und Stase in den Kapillaren hervorruft, so daß jetzt die Kapillarwand für größere Moleküle z.B. Eiweiß verstärkt permeabel wird. In die-

se Gruppe gehört auch das Leukotaxin und Exudin, zwei Stoffe, die bei entzündlichen Prozessen entstehen (Menkin). Bei Schockzuständen wird ein Stoff in vermehrter Menge freigesetzt (Ferritin), der die Ansprechbarkeit der Kapillaren und präkapillären Sphinkteren auf Adrenalin beseitigt und über eine ausgedehnte kapilläre Stase zu vermehrter Eiweißdurchlässigkeit führt (Zweifach, Chamber, Lee, Hyman). Im Gegensatz zu diesen die Durchlässigkeit der Kapillarwand fördernden Stoffen steht die gefäßabdichtende Wirkung des Vitamins C, welches für die Synthese der perikapillären bindegewebigen Matrix unentbehrlich ist.

Wie diese Zusammenstellung zeigt, sind viele Faktoren in einem fein aufeinander abgestimmten Spiel bei dem Stoffaustausch durch die Kapillarwand wirksam und bedingen eine optimale Leistung für den Gesamtorganismus.

IV. Veränderungen in der Schwangerschaft und bei Toxikosen.

Wie wir wissen, stellt die Schwangerschaft einen besonderen Leistungsanspruch an den Organismus, der sich in einer Vielzahl von Veränderungen des Stoffwechsels äußert. Betrachten wir zunächst die Veränderungen des Wasserhaushaltes. Schon Zangemeister konnte eine Wasserretention während der Schwangerschaft durch Wägen der Schwangeren nach Abzug von Foet, Plazenta und Fruchtwasser aufzeigen. Er betonte gleichzeitig, daß es sich dabei nicht um eine Insuffizienz der Nieren handelt.

Diese physiologische Wasserretention hat einmal den Nutzen, die Austauschvorgänge zwischen Mutter und Frucht, die mit ungeheurer Dynamik vor sich gehen, von den täglichen Schwankungen der Flüssigkeitsaufnahme unabhängig zu machen durch Schaffung eines Wasserreservoirs im Unterhautzellgewebe. Zum zweiten ist die damit verbundene Gewebsauflockerung, die sich besonders am Geburtsschlauch manifestiert, äußerst vorteilhaft für den Geburtsvorgang als solchen.

Die Wasserretention ist im Organismus in drei Räumen möglich :

- a) in der Blutbahn als intravasale Flüssigkeit,
- b) im Interstitium als extravasale, extrazelluläre Flüssigkeit,
- c) in der Zelle selbst.

Die letzte Möglichkeit kann außer acht gelassen werden, da größere Schwankungen im Wassergehalt der Zelle nicht mit dem Leben vereinbar sind.

Eine Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit, die schon rein optisch als leichte Aufgedunsenheit der Schwangeren imponiert, wurde von vielen Untersuchern geprüft und belegt. Als Untersuchungsmethoden kommen mehrere in Betracht, da man weiß, daß z. B. Anionen vorwiegend extrazellulär bleiben. Großen Anklang fanden auch die Bestimmungen mittels Inulin und Rhodan. So fand Friedberg mit Hilfe der Rho-

danmethode eine extrazelluläre Flüssigkeitsmenge von 11,2 Ltr. im ersten Schwangerschaftsdrittel, die im weiteren Verlauf um durchschnittlich 7 Ltr. zunahm.

1) Veränderungen im Blut.

Wenden wir uns nun dem Blut zu ! Wie wir sehen werden, finden hier neben der Änderung des Flüssigkeitsgehaltes noch andere quantitative Verschiebungen seiner Bestandteile statt. Bestimmungen des Plasmavolumens ergaben bei Friedberg eine durchschnittliche Zunahme von 700 ccm, bei Albers 800 ccm, während andere Autoren noch höhere Werte angeben.

Untersuchte man die Schwangeren in den letzten Wochen vor der Geburt, so ergab sich eine Verschiebung der Flüssigkeitszunahme vom Blut zugunsten des interstitiellen Raumes. Bei normaler Gravidität rechnet man mit einer Gesamtvolumenzunahme von ca. 4,5 Ltr. Die Gestosen dagegen unterscheiden sich sowohl in der Menge der Retention als auch im Verhältnis der Zunahme intravasaler / extravasaler Raum. Während das Plasmavolumen sich kaum ändert, steigt die extravasale Flüssigkeitsmenge beträchtlich an. Kurz vor der Geburt kommt es dann sogar zu einer Eindickung des Blutes, während das Gewebe gegenüber der Norm ca. 9 Ltr. Flüssigkeit bindet. Diesem divergierenden Verhalten der beiden Flüssigkeitsvolumina kommt sicher große Bedeutung für die Wasser- und Elektrolytregulation bei den Gestosen zu.

Als Zeichen einer bestehenden Hydrämie während der Schwangerschaft konnten Schwalm und Ham ton eine Abnahme der Viskosität des Blutes nachweisen. Bei den Gestationstoxikosen dagegen fand Schwalm eine Zunahme der Viskosität. Da aber die Viskosität auch von dem Verhalten der Proteine abhängig ist, betrachten wir als nächstes die Plasmaeiweiße in der Schwangerschaft.

Schon früh hat man durch Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes im Blut eine Hypoproteinämie während der Gravidität festgestellt. Aber erst den differenzierten Untersuchungsmethoden, besonders der Elektrophorese, bleiben vorbehalten, bindende Aussagen auch über die qualitative Zusammensetzung der Eiweißfraktionen zu machen.

Im Verlauf der normalen Gravidität kommt es zu einer Abnahme der Gesamtproteine um ca. 1 g% gegenüber dem nichtgraviden Zustand. Elektrophoretische Untersuchungen deckten auf, daß die Albumine von dieser Abnahme besonders betroffen sind (von 4,15 g% auf 3,05 g%). Anders verhalten sich die Globulinwerte. Zu Beginn der Schwangerschaft steigen sie von 3,18 g% auf 3,4 g% an, um bis zum Geburtstermin allmählich wieder auf den normalen Wert zurückzugehen. Diese Werte sind jeweils auf 100 g Serum bezogen (Friedberg).

Berücksichtigt man aber die während der Gravidität auftretende Hydratation und rech-

net die Proteinwerte entsprechend auf das Gesamtplasmavolumen um, so ergibt sich für die normale Schwangerschaft nicht ein Abfall sondern im Gegenteil ein leichter Anstieg der Gesamtproteine. Die Albumine bleiben während der ganzen Schwangerschaft ziemlich konstant. Die Zunahme der Globuline während der Gravidität deutet man als Ausdruck einer Antikörperbildung gegen das kindliche Eiweiß. Die Eiweißverminderung ist also nur eine relative.

Anders liegen die Verhältnisse bei den Gestationstoxikosen. Hier kommt es trotz der Eindickung des Blutes zu einem Eiweißabfall. Es liegt also im Gegensatz zur normalen Gravidität ein absoluter Eiweißverlust vor, der auch hier hauptsächlich die Albumine betrifft.

Da die Plasmaproteine als Träger der Spurenelemente fungieren, war es interessant, auch deren Gehalt im Plasma während der Gravidität zu kontrollieren. Serumeisen- und Serumzinkwerte sind im Plasma gesenkt (Lundström), der Serumkupfergehalt dagegen auf fast das Doppelte erhöht (Segschneider, Röttger).

Die bei den Toxikosen gesicherte Eiweißverminderung kann zweierlei Ursachen haben:

- a) mangelhafte Neubildung,
- b) erhöhte Eiweißausscheidung.

Gegen die erstgenannte Ursache spricht der geringe Wert einer Albumininfusion, der den Albumingehalt des Serums nur kurzfristig beeinflusst.

2) Veränderungen im Urin.

Erörtern wir im nächsten Abschnitt die Proteinurie ! Wie wir wissen, besteht nicht nur während der normalen Gravidität eine physiologische, geringgradige Eiweißausscheidung durch den Urin, sondern es werden immer - allerdings labortechnisch schwer faßbar - Eiweißmengen mit dem Urin ausgeschieden. Bekannt ist ja auch die orthostatische Albuminurie bei etwa 30 % der Jugendlichen. Bei den Gestationstoxikosen allerdings nimmt die Proteinurie wesentlich höhere Werte an, so daß sie zu den Kardinalsymptomen dieses Krankheitsbildes gehört. Als Grenzwert zwischen physiologischer und pathologischer Schwangerschaft betrachtet man 1,5 ‰ - 2 ‰ gemessen nach Esbach. Daß die Urineiweiße mit denen des Serums identisch sind, ist heute gesichert. Eine Zerlegung in die einzelnen Fraktionen (Friedberg, Pfau) ergab ein beträchtliches Überwiegen der Albumine.

Um sich über die Austauschmöglichkeiten der einzelnen Fraktionen eine Vorstellung zu geben, bedient man sich des von Bing eingeführten "renaln Faktoren" (R),

$$R = \frac{\text{Harneiweißfraktion rel\%}}{\text{Serumeiweißfraktion rel\%}} \cdot$$

Je größer der Faktor für eine berechnete Fraktion ist, um so größer ist ihre Ausscheidungsmöglichkeit. In der normalen Schwangerschaft ist er für die Albumine etwas

kleiner als 1. Auf Grund neuerer Untersuchungen (Chinard, Lauson) weiß man, daß durch die Kapillarwand der Glomeruli immer Eiweiß in beträchtlicher Menge permeiert. Da der Tageswert im Harn aber nicht mehr als 60 mg beträgt, resultiert eine Reabsorption der Proteine in den Tubuli. Der unter 1 liegende renale Faktor für die Albumine in der Gravidität kommt wohl so zustande, daß die leistungsfähige Niere die Albumine bevorzugt rückresorbiert. Während der Schwangerschaft und besonders bei den Gestosen wird nun durch Erhöhung der Permeabilität für Proteine soviel Eiweiß in den Primärharn abgegeben, daß die Rückresorption nicht mehr ausreicht und vermehrt Eiweiß im Urin erscheint.

3) Veränderungen an den Kapillaren.

Beruhet nun diese Proteinurie auf einer isolierten Kapillarpermeabilitätserhöhung der Nieren? Gleichzeitige Untersuchungen von Urin- und Ödemflüssigkeit beleuchten dieses Problem. Zwar findet man die Gestationsödeme auffallend eiweißarm, die Zerlegung in einzelne Fraktionen aber zeigt eine signifikante Übereinstimmung mit den Uroproteinen. Auch hier spricht das unbedingte Überwiegen der niedermolekularen Albumine für eine pathologisch veränderte Porenweite des Kapillarfilters. Ja man nimmt sogar an, daß der Organismus seinerseits diesen Verlust der niedermolekularen Proteine mit vermehrter Bildung der höhermolekularen Globuline beantwortet, um so den Gesamteiweißverlust zu drosseln. So ist auch die bei den Gestosen bekannte Veränderung des Serumeiweißdiagramms erklärlich.

Die quantitativen Unterschiede zwischen Urin und Ödem resultieren wohl auf der tubulären Wasserrückresorption; denn Berechnungen der Eiweißmenge im Primärharn ergaben dem Ödem entsprechende Werte.

Für die Annahme, die Gestationsproteinurie primär durch gesteigerte Permeabilität der Kapillarmembran zu erklären und nicht durch verminderte tubuläre Rückresorption, spricht die Tatsache, daß nach Albumininjektion der Proteingehalt im Primärharn sofort zunimmt. Bei Nephrose-Patienten machten Chinard und Luetscher dieselbe Feststellung.

Eine Methode zur Prüfung der Nierenpermeabilität gibt Herold in der Kollidonbelastung an. Diese hat den Vorteil, nicht nur wie der Volhard'sche Wasserstoß Aussagen über die Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten zu machen, da ja während der Schwangerschaft gerade die Eiweißausscheidung im Mittelpunkt des Interesses steht. Kollidon ist ein hochmolekulares Kolloid von eiweißkörperähnlicher Beschaffenheit, die es seinen zahlreichen Säureamidbindungen verdankt. Die Ausscheidung von Kollidon geschieht nach Hecht rein glomerulär. Die Speicherung dieses Stoffes im RES, die besonders für die höhermolekularen Fraktionen eine Rolle spielt, kann man vernachlässigen, da bei diesen Untersuchungen mit minimalen Dosen gearbeitet wird. Herold gibt ab 6. Schwangerschaftsmonat eine 50 %-ige Mehrausscheidung gegenüber nichtschwangeren Kontrollpersonen an, für welche in erster Linie

eine gesteigerte Permeabilität verantwortlich gemacht wird. Es wurden dabei 800 mg Kollidon mit einem mittleren Molekulargewicht von 30 000 injiziert. Der Kollidonnachweis im Blut, das mehrmals zur Untersuchung abgenommen wurde, erfolgte nach der von Poullain und Piette angegebenen Methode. Es ergab sich ein exponentieller Kollidon-Blutspiegelabfall. Daran schloß sich eine quantitative Analyse des Kollidons im Harn an.

Bei der Verwendung von Kollidon als Methode zur Prüfung der Kapillarpermeabilität der Nierenglomeruli ist aber zu berücksichtigen, daß das Molekulargewicht dieser Substanz nicht eng begrenzt ist und zum größten Teil unterhalb des Molekulargewichtes der Albumine liegt, so daß man aus Herolds Befunden nicht ohne weiteres auf die Eiweißpermeabilität schließen darf.

Seit den Untersuchungen von Albers nimmt man eine generell erhöhte Gefäßdurchlässigkeit während der Schwangerschaft an, wie sie auch in der "Vollsaftigkeit des Gewebes" der Schwangeren zum Ausdruck kommt. Eine Reihe von Versuchen ergab, daß die Permeabilitätssteigerung nicht nur auf Wasser und wasserlösliche Substanzen beschränkt ist, sondern mitunter auch die Plasmaproteine betrifft. Nach der Definition von Seitz ist es daher angebracht, die Schwangerschaftsalbuminurie nicht als Ausdruck einer lokalen Nierenschädigung anzusehen sondern als den einer allgemeinen "Capillaropathie".

Als Kriterium einer gestörten Kapillarpermeabilität wurde von Eppinger der Landis-Stauversuch herangezogen (Beschreibung desselben im nächsten Kapitel). Diese Methode benutzte auch Albers bei seinen Untersuchungen über Permeabilitätsänderungen in der physiologischen und pathologischen Schwangerschaft. Er fand hierbei, daß bei 4/5 der Fälle während der normalen Schwangerschaft eine deutlich erhöhte Gefäßdurchlässigkeit für Flüssigkeit besteht, die aber nur in einzelnen Fällen mit einem Eiweißdurchtritt verbunden ist. Dagegen nahm die Permeabilitätssteigerung bei Toxikosen solche Grade an, daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen der Eiweißgehalt des Filtrates dem des Serums entsprechen konnte.

Zu ähnlichen Resultaten kam Friedberg als er die permeabilitätshemmende Wirkung der Anti-Histaminsubstanzen bei Schwangeren mit Hilfe des Landis-Stauversuches untersuchte. Nur in 4 von 10 Fällen normaler Schwangerschaft kam es dabei zu einem Eiweißaustritt (zwischen 0,1 und 0,25 g%). Bei den Toxikosen war sowohl der Wasser- als auch Eiweißaustritt maximal erhöht.

Ebenfalls der Landis-Methode bediente sich Szontagh bei seinen Reihenuntersuchungen. Er gibt an, daß die Permeabilität im Verlauf der Schwangerschaft graduell ansteigt, um im letzten Drittel gewöhnlich pathologische Werte zu erreichen. Bei Toxikosen fand Szontagh sowohl für den Flüssigkeits- als für den Eiweißaustritt pathologische Werte. Während die Eiweißkonzentration des Kapillarfiltrates in der normalen Schwangerschaft nie die Hälfte der Eiweißkonzentration des Blutserums erreichte, liegen bei Eklampsien beide Werte nahe beieinander. Szontagh findet die Eiweißpermeabilität bei allen Toxikosen erhöht, signifikante Steigerung nur bei Eklampsien.

Auch Sirbu und Pinali geben eine erhöhte Kapillarpermeabilität während der normalen Schwangerschaft an, die bei Gestosen besonders ausgeprägt ist. Russo beschreibt für den Beginn einer Gestose eine erhöhte Permeabilität, die aber im Verlauf der Erkrankung wieder zurückgehen soll. Mc Lennan kommt bei seinen plethysmographischen Untersuchungen zu ähnlichen Resultaten ebenso wie Dieckmann, der den Göthlin-Test und das negative Druckverfahren anwandte. Dieckmann zieht die relative oder absolute Anämie während der Schwangerschaft als Ursache für die gesteigerte Permeabilität in Erwägung.

Burger sieht in der veränderten Kapillarpermeabilität das *primum movens* aller Störungen während der Schwangerschaft. Er untersuchte die Beeinflussung der Kapillarresistenz und Kapillarpermeabilität in der Schwangerschaft durch Rutin, dessen Wirkung auf einer Festigung der Kapillarwände und Herabsetzung der Permeabilität tierischer Membranen beruht. Die Kapillarresistenz prüfte er mittels der Saugglocke nach Borbely und fand in Übereinstimmung mit Abad Colomer, Dieckmann u. a. eine verminderte Resistenz während der Schwangerschaft unabhängig vom Graviditätsmonat, welche bei Toxikosen nicht weiter gesteigert war. Die Prüfung der Kapillarpermeabilität führte auch Burger mit der Landis-Methode durch. Auch er ermittelte in 78 % der Fälle eine erhöhte Permeabilität in der normalen Schwangerschaft, die unter der Rutin-Behandlung wieder völlig normale Werte erreichte.

Zu allen hier angeführten Untersuchungen ist aber zu bemerken, daß Kapillarresistenz und Kapillarpermeabilität voneinander abgegrenzt werden müssen. Man ist bisher der Auffassung, daß man mit dem Landis-Versuch die Kapillarpermeabilität untersucht, während der Saug- und Stauteist die -fragilität durch Kontrolle der Petechien feststellt.

Die Annahme einer erhöhten Kapillarpermeabilität während der Schwangerschaft wird auch durch Versuche von Herold gestützt, der die Permeabilität der Hautkapillaren für Eiweiß deutlich gesteigert fand. Herold bediente sich dabei der Cantharidenblase nach Gänßlen und stellte Bluteiweiß und Blaseneiweiß gegenüber wobei in der 2. Schwangerschaftshälfte eine deutlich reduzierte Differenz der Globulinfraction zwischen Serum und Blase als Ausdruck einer erhöhten Eiweißpermeabilität imponierte. Bei diesen Resultaten ist aber nicht außer acht zu lassen, daß der Reiz, den das Cantharidenpflaster lokal an der Haut setzt, die Durchlässigkeit der direkt betroffenen Gefäßabschnitte erhöht, so daß die Albumine schon in erheblichem Umfang passieren können.

Stark machte ebenfalls Aussagen über die Permeabilität der Hauptkapillaren auf Grund von Resorptionsuntersuchungen mit Hilfe eines photoelektrischen Dermofluorometers. Es wurde 20 gesunden Schwangeren Uranin intradermal injiziert und seine Resorption anhand der Intensität der Fluoreszenz gemessen. Dabei ergab sich bei den Frauen im letzten Schwangerschaftsdrittel ein erheblich beschleunigtes Verschwinden des Uranins als Ausdruck einer gesteigerten Permeabilität.

Die Änderungen der Kapillarpermeabilität während der Schwangerschaft sind deshalb von besonderem Interesse, da die Übergänge von physiologischer Schwangerschaft zu krankhaften Störungen fließend sind.

Man kann also somit sagen, daß die Proteinurie in der Schwangerschaft und bei den Gestosen auf einer vermehrten Eiweißpermeabilität der Glomeruluskapillare beruht. Weiterhin ist wahrscheinlich, daß es sich dabei um eine allgemeine Permeabilitäts-erhöhung handelt. Wir haben gesehen, wie vielseitige Mechanismen in der Lage sind, die Permeabilität zu beeinflussen. Die Ursachen der veränderten Permeabilität in der Schwangerschaft und bei Gestosen sind noch im Dunkeln. Man weiß zwar, daß die Östrogene, besonders das Progesteron, die Permeabilität erhöhen, man weiß aber auch, daß gerade bei den Gestosen der Progesteronspiegel gesenkt ist. Hier wird die Zukunft noch viele Fragen beantworten müssen.

V. Untersuchungsmethoden der Kapillarpermeabilität

Die klinischen Methoden zur Prüfung der Kapillardurchlässigkeit sind außerordentlich mannigfaltig. Inwieweit es sich dabei um echte Permeabilitätsprüfungen, inwieweit um Prüfungen z. B. der vasomotorischen Reaktion oder der Fragilität handelt, wird aus einer eingehenderen Betrachtung der Untersuchungsmethoden hervorgehen.

Die älteste, einfachste und bei jeder ärztlichen Untersuchung obligatorisch herangezogene Kapillarfunktionsprüfung ist die Betrachtung der Haut und Schleimhäute und die Prüfung des Dermatographismus. Beide sagen nichts über die Permeabilität - bleibt man bei der exakten Definition - aus.

Die vergleichenden Analysen zwischen arteriellen und venösem Blut, elektrische und elektroosmotische Prüfungen werden heute nicht mehr herangezogen.

Eine weitere Möglichkeit zur Prüfung der Kapillarpermeabilität sehen einige Autoren in Fluoreszinuntersuchungen. Dabei wird der Austritt einer 1 - 10%-igen Fluoreszinlösung aus dem Blut verfolgt. Im Salamander-Test trat Fluoreszin nur aus, wenn gleichzeitig ein die Kapillarmembran schädigender Stoff vorhanden war (Roller). Chambers Kritik an dieser Methode, daß die Kleinheit der Fluoreszinmoleküle ein zwangloses Passieren erlauben, wurde bestätigt durch kapillarmikroskopische Untersuchungen von Lange.

Auch die immunbiologische Methode ist für die Klinik ungeeignet, obgleich sie im Prinzip brauchbare Aussagen über die Kapillarpermeabilität der Proteine macht. Die Methode besteht darin, daß man ein Antigen spritzt und die Zeitspanne bis zur anaphylaktischen Reaktion mißt, welche nach Passieren der Antikörper durch die

Kapillarwand zustande kommt.

Vor einigen Jahren versuchten Abruzzese und Herold mit Hilfe der Gärsslen'schen Cantharidenblase eine gesteigerte Eiweißpermeabilität der Kapillare durch Bestimmung des Eiweißgehaltes im Blaseninhalt festzustellen. Dies ist sicher eine unphysiologische Methode, deren Ergebnisse nur mit Vorbehalt zu verwerten sind.

Bis Ende der 40-iger Jahre bevorzugte die Klinik die auch heute noch mit gewissen Einschränkungen anerkannte Rhodanmethode. Sie fand vor allem auch Anwendung bei der Bestimmung des extrazellulären Raumes. Die Methode beruht darauf, daß nach intravenöser Injektion einer bekannten Menge vom Natriumrhodanid das Rhodan im Serum nach Enteiweißung in rötlich-braunes Eisenrhodanid überführt wird. Eine nicht unerhebliche Fehlerquelle bei dieser Methode ist die Tatsache, daß Rhodan auch unter normalen Bedingungen zu einem gewissen Prozentsatz in die Erythrozyten eindringt. Außerdem bezweifeln einige Autoren eine konstante Verteilung des Rhodans im Plasma.

Eine wesentliche Rolle spielen in der Klinik bei der Permeabilitätsprüfung seit jeher die plethysmographischen Methoden. Dabei muß man sich aber darüber im klaren sein, daß es sich hierbei um Fragilitätsprüfungen handelt. Die Kapillarfragilität ist eine Sonderform der Kapillarresistenzschwäche. Sie hängt nach Chambers und Zweifach ab von der Hyalinisierung der perikapillären Hüllen. Sie besagt nichts über die physiologische Permeabilität; denn diese kann bei erhöhter Fragilität normal sein (Hamory und Varga). Die Kapillarresistenz ist altersabhängig und weist physiologischerweise große Schwankungen auf. Auch darf man bei der Beurteilung der Ergebnisse die topographischen Differenzen nicht übersehen.

Bei der Fragilitätsprüfung unterscheidet man zwei Gruppen: den Staudruck und den lokalen Saugdruck. Beide beruhen auf der Differenz zwischen Kapillarinwendruck und -außendruck.

Das Rumple - Leede'sche Phänomen besteht darin, daß man am Oberarm eine Staubinde anlegt und für 2 - 3 min den Druck derart erhöht, daß der Radialispuls gerade noch fühlbar bleibt. Bei positivem Rumple - Leede treten nach dieser Zeit Petechien auf, besonders an der Beugeseite des Unterarms.

Die gebräuchlichste Abwandlung des Rumple - Leede'schen Versuches ist der Göthlin - Test. Hierbei werden in der Ellenbeuge beider Arme 6 cm große Areale bezeichnet und 15 min lang ein Staudruck von 35 mm Hg gesetzt. Danach werden mit einer Lupe die Petechien gezählt. Der Versuch wird nach einer Stunde und mit 50 mm Hg Druck wiederholt. Die normale Kapillarresistenz liegt bei 12 Petechien pro Arm nach der ersten Auszählung. Der festgestellte Erythrozytenaustritt erfordert erhebliche Läsionen und läßt sich daher nur alle 2 - 3 Wochen wiederholen.

Bei den Saugmethoden läßt man auf einen bestimmten Hautbezirk einen bestimm-

ten Unterdruck (= Zug nach außen) wirken. Ist der Unterdruck stark genug, kommt es zur Kapillarruptur. Die bekannteste Modifikation ist der Borbély - Test. Hier wird eine Minute ein Unterdruck von 180 mm Hg gesetzt, und anschließend werden die Petechien gezählt. Eine andere Möglichkeit ist es, zu bestimmen, wie groß während einer bestimmten Zeit der Druck sein muß, der zur Kapillarläsion führt. Die Saugmethode nach Borbély hat den Vorteil, nicht auf die Extremitäten beschränkt zu sein, schnell aufeinander folgend und bequem angewandt werden zu können.

Die Staumethode nach Landis ist grundsätzlich anders als die beiden erstgenannten Verfahren. Sie beruht auf der Feststellung von Krogh, daß schon beim Gesunden während einer venösen Stauung Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe übertritt. Bei einer halbstündigen Stauung mit 40 mm Hg ergibt sich ein geringgradiger Flüssigkeitsverlust. Bei Kapillarwandstörungen kommt es dagegen unter diesen Bedingungen auch zu einem errechenbaren Eiweißverlust. Erhöht man den Druck, so kommt es auch beim Gesunden zum Eiweißdurchtritt. Eine dissoziierte Kapillarpermeabilität für die Serumeiweißfraktionen ist für Gesunde und Kranke anzunehmen. Je normaler das Serum desto größer ist unter den im Landis - Versuch gegebenen Druckverhältnissen der Albuminverlust (Küchmeister).

Methodik des Landis - Testes :

An den in Schulterhöhe liegenden Arm wird eine Blutdruckmanschette angelegt. Es wird für eine halbe Stunde der Druck von 40 mm Hg eingestellt und anschließend das Venenblut (Erythrozyten, Erythrozytenvolumen, Eiweißgehalt) des gestauten Armes mit dem des ungestauten verglichen.

Nach Landis errechnet sich der Flüssigkeitsverlust (F_v) wie folgt:

$$F_v = 100 - \frac{10 \times C_1}{C_2} .$$

C_1 = Zellvolumen des ungestauten Armes,

C_2 = Zellvolumen des gestauten Armes.

Der Eiweißverlust (E_v) ergibt sich aus folgender Formel :

$$E_v = Pr_1 \times \frac{Pl_1}{100} - Pr_2 - \frac{Pl_1 - F_v}{100} .$$

Hierin sind :

Pr_1 = prozentualer Eiweißgehalt des ungestauten Blutes,

Pl_1 = Plasmavolumen des ungestauten Blutes,

Pr_2 = prozentualer Eiweißgehalt des gestauten Blutes,

Pl_2 = Plasmavolumen des gestauten Blutes.

Auf diese Weise kennt man die Flüssigkeitsmenge, die das Plasma verließ, und den Eiweißverlust und kann daraus den prozentualen Eiweißgehalt (PrF) errechnen :

$$\text{PrF} = \frac{100 \times E_Y}{F_V} \quad .$$

Die Landis - Methode ist leicht durchführbar und in der Klinik beliebt.

Große Fortschritte bei der Aufklärung von Permeabilitätsveränderungen erzielt man mit Farbstoffausscheidungsmethoden. Die Farbstoffe werden i. v. appliziert und aus ihrer Elimination Schlüsse über die Kapillarfunktion gezogen. So prüfte Benda die Permeabilität der Meningen durch den Farbstoffübertritt in den Liquor. Für diese Untersuchungen eignen sich besser Farbstoffe, die nur langsam aus der Blutbahn ausgeschieden werden z. B. Kongorot und Evans Blue. Welche Rolle der Evans Blue - Methode zukommt, wird im nächsten Kapitel eingehend erörtert. Sie hat gegenüber der Kongorot - Methode den Vorteil, daß die gelbe Plasmaeigenfarbe und eventuelle hämolytische Verfärbungen die photometrischen Ergebnisse nicht verfälschen. Trypanblau und Kongoblau haben den Nachteil, schon bei physiologischen Kapillarpermeabilitätsverhältnissen sehr rasch aus der Blutbahn zu verschwinden.

Den Versuchen mit radioaktivmarkierten Proteinen verdanken wir grundlegend neue Aspekte des Permeabilitätsproblems. Der besondere Vorzug dieser Methode ist der, daß sich selbst kleinste Mengen exakt erfassen und Störungen im chemischen Gleichgewicht vermeiden lassen. In unseren Ausführungen über die Permeabilität für Plasmaproteine gaben wir zahlreiche Beispiele für die erstrangige Bedeutung der Isotopenversuche. Für Untersuchungen am Menschen eignen sich besonders Chrom⁵¹, Brom⁸² und Jod¹³¹. Wichtig erscheint es, zu betonen, daß sich das Radiojodalbumin in zahlreichen Tests dem natürlichen Albumin gleichartig verhält. Diese Behauptung bestätigt sich auch in vivo (Sterling). Die Analyse der Albuminfraktion nach Ultrazentrifugieren läßt z. B. keinen Unterschied zwischen nativem und markiertem Albumin erkennen, so daß man jetzt zur Beurteilung anderer Permeabilitätsprüfstoffe diese in ihrem Verhalten mit J¹³¹-signiertem Albumin vergleicht. Berson und Yalow wiesen nach, daß die Abwanderungsgeschwindigkeit des Radiojodalbumins abhängt von der Menge der J - Atome pro Albuminmolekül. Dieser Tatsache muß man Rechnung tragen beim Vergleich der Aussagen verschiedener Autoren.

VI. Eigene Untersuchungen der Albuminpermeabilität mittels Evans Blue

Unsere eigenen Versuche sollen einen Beitrag liefern zu der Frage der Albuminpermeabilität in der normalen und toxisch gestörten Schwangerschaft. Aus dem Kapitel über die Prüfungsmethoden der Kapillarpermeabilität geht hervor, daß uns zur Untersuchung speziell der Eiweißpermeabilität zwei Methoden zur Verfügung stehen:

- a) Die Untersuchung mittels durch Isotope markiertem Albumin. Diese Methode war wegen der besonderen Gefahr einer Keimschädigung in der Schwangerschaft auszuschließen.
- b) Die Verfolgung des Konzentrationsabfalles von mit Farbstoff markiertem Albumin.

1. Charakteristik von Evans Blue (EB)

Das 1920 von Dawson c.s. zur Bestimmung des Plasmavolumens eingeführte EB erscheint uns als das Mittel der Wahl, da es alle Anforderungen erfüllt, die man an eine Substanz zur Prüfung der Eiweißpermeabilität stellt. Freinkel c.s. und Schultz erbrachten den Beweis, daß der Konzentrationsabfall von EB nahezu identisch mit dem mittels J^{131} markiertem Albumin ist.

EB ist ein in Wasser kolloidal löslicher Toluidindiazofarbstoff mit schwach sauren Eigenschaften und einem Molekulargewicht von 960. Es hat die Eigenschaft, sich an das Serumalbumin zu binden, wobei 14 Mol EB auf 1 Mol Albumin entfallen (Rawson). Die Bindung kommt über die ϵ -Aminogruppe des Lys_{11} zustande (Klotz c.s.).

Die Verwendung des EB mit seinem Absorptionsmaximum bei 620 m μ ist bei unsern Versuchen besonders günstig, da es vom Maximum des Hämoglobins weit genug entfernt liegt, so daß geringe hämolytische Veränderungen die photometrischen Messungen nur unerheblich beeinflussen.

EB wirkt in den zur Prüfung der Permeabilität nötigen injizierten Dosen mit Sicherheit nicht toxisch (Verzár, Somogyi und Wirz). Gregerson und Gibson erzielten selbst mit Gaben von 20 mg pro Kg keine toxische Wirkung.

Ein weiterer Vorteil von EB ist seine langsame Ausscheidung, so daß nach 24 Stunden noch 50 % des injizierten Farbstoffes in der Blutbahn vorhanden ist. EB wird als EB-Albuminkomplex über die Galle ausgeschieden (Miller). EB ist nicht nierenfähig; normalerweise finden sich nur geringste Spuren im Harn (Allen und Orahovats). Durch Injektion von Kollidon kann man allerdings die Ausscheidung von EB über die Nieren erreichen.

EB wurde erstmals von Gregerson und Rawson zur Untersuchung des Albuminaus-

tausches zwischen Blut und Gewebe herangezogen. Cruickshank und Whitfield bestritten allerdings die Möglichkeit, aus dem Geschwindigkeitsabfall des EB im Blut die Größe der Albuminabwanderung abzulesen, da sie ebenso wie Remmer eine Beeinflussung der EB - Abnahme durch gleichzeitige Injektion von Tusche, bzw. durch eine Vorinjektion von EB ermittelten. Diese Feststellung erklärten sie durch eine Bindung des EB an das RES. Gregerson wandte sich doch dagegen, die im Tierversuch erhobenen Befunde auf den Menschen zu übertragen und hat die von Cruickshank für die Mischung des EB angenommene Zeit von 1 Minute als wesentlich zu kurz erklärt. Zissler c.s. fanden auch ohne Vorinjektion bei aufeinander folgenden Doppelbestimmungen des Plasmavolumens gute Übereinstimmung.

2. Methodik

12 bis 14 Stunden vor Untersuchungsbeginn wurde von den Patientinnen keine Nahrung mehr aufgenommen. Eine Stunde vor Verabreichung des Farbstoffes verblieben die Patientinnen in vollständiger körperlicher Ruhe, die auch während des Versuches strikt eingehalten wurde, da es sich gezeigt hat, daß Lagewechsel, körperliche Betätigung etc. die Plasmamenge stark verändern können (Somogyi, Meili).

Der Vena cubitalis werden 5 ml Blut entnommen. Dann wird die Spritze, in welcher sich 5 ml einer 0,3 %-igen EB - Lösung befinden, an die in situ gelassene Nadel gesteckt und die Farbstofflösung injiziert. 7 Minuten darauf erfolgt die zweite Abnahme von ca. 5 ml Blut aus der Vena cubitalis des anderen Armes. Die dritte Blutentnahme erfolgt genau 67 Minuten nach der Injektion.

Wir ließen das Blut durch die Kanüle sofort in schmale Zentrifugenröhrchen tropfen. Die Abtrennung des Plasmas geschah durch zweimaliges Zentrifugieren (ca. 20 Minuten) und abpipettieren. Das Photometrieren erfolgte in Cuvetten von 0,5 cm Schichtdicke bei $\lambda = 620 \text{ m}\mu$ im Zeiss - Spektralphotometer.

Wir bevorzugten die Bestimmung im Plasma, da sich im Serum häufig Spuren von Hämoglobin befinden, welche die photometrischen Ergebnisse mehr beeinflussen als dem Extinktionsverhältnis des Hämoglobins für $\lambda = 620 \text{ m}\mu$ und $\lambda = 576 \text{ m}\mu$ mit 1 : 65 entspräche (Kubowitz) und damit die Werte der Schwundraten nicht unerheblich beeinträchtigen.

Das Leerplasma E_L sowie die Plasmen der ersten und zweiten Blutentnahme wurden gegen Aqua dest. photometriert und der Wert des Leerplasmas von denen der beiden anderen subtrahiert. So ergaben sich die für die Berechnungen erforderlichen Extinktionswerte E_1 und E_2 . Als Farbstandard diente eine jeweils frisch hergestellte Farbstoffverdünnung, von der 1 ml zu 1 ml Leerplasma gegeben wurde und die gegen 1 : 2 verdünntes Leerplasma zu photometrieren war, um die Extinktion des Farbstandards E_{st} zu erhalten. Meist wurde aber auch hier gegen Aqua dest. photometriert und dem entsprechend der halbe Extinktionswert des Leerplasmas subtrahiert.

Aus diesen Daten berechneten wir das Plasmavolumen, die Schwundrate und über die Eliminierungskonstante die EB - Albuminclearance.

Das Plasmavolumen berechnet man nach folgender Formel :

$$PV = \frac{E_{st} \times D \times VD}{E_1} .$$

Dabei ist

D = injizierte Dosis von EB in ml,

Vd = Verdünnung bei dem Ansetzen des Farbstandards,

E_{st} = Extinktion des Farbstandards,

E₁ = Extinktion des Farbstoffes im Plasma der Blutentnahme nach 7 Minuten,

E₂ = Extinktion des Farbstoffes im Plasma der Blutentnahme nach 67 Minuten, wobei die Eigenfarbe des Plasmas bereits subtrahiert ist.

Die Schwundrate ist der pro Zeiteinheit abgegebene Farbstoffanteil und damit ein proportionales Maß für die Größe der EB - Albuminabwanderung. Sie wird in % angegeben und berechnet :

$$\frac{E_1}{E_1 - E_2} = \frac{100}{SR} ; \quad SR = \frac{100 (E_1 - E_2)}{E_1} .$$

SR - Schwundrate.

Die Abnahme der Farbstoffkonzentration erfolgt stets um einen bestimmten Bruchteil der noch vorhandenen Konzentration. Daraus ergibt sich ein exponentieller Abfall, welcher der Gleichung $E_2 = E_1 \times e^{-kt}$ entspricht. Dabei ist e die Basis der natürlichen Logarithmen. Während t den zeitlichen Abstand der Bestimmungen von E₁ und E₂ entspricht, stellt k die sogenannte Eliminierungskonstante dar, welche die durch den jeweiligen Konzentrationsabfall bedingte Größe ist. Je stärker dieser Abfall ist, um so größer wird k, wie man durch Auflösung nach k erkennt :

$$k = \ln \frac{E_1}{E_2} \times \frac{1}{t} .$$

Ist die Eliminierungskonstante und auch das Verteilungsvolumen für die betreffende Substanz bekannt, so kann das Volumen berechnet werden, das in der untersuchten Zeit t von der Substanz befreit wurde (Newman c. s., Dost). Dies leitet über zu dem Begriff der Clearance, hier "totale Clearance" (Dost) genannt, weil über die Klärfunktion der Niere hinaus die Gefäßwand des gesamten Kapillarsystems wirksam ist. Für sie gilt die folgende einfache Beziehung :

$$Cl \text{ ml} \times \text{min}^{-1} = k \text{ min}^{-1} \times V \text{ ml} .$$

Da das Verteilungsvolumen V der mit EB markierten Albumine kurz nach der Applikation gleich dem mittels EB bestimmten Plasmavolumen ist, stehen zur Be-

rechnung der EB - Clearance alle erforderlichen Ausgangsgrößen zur Verfügung.

Während diese EB - Albuminclearance einen absoluten, individuellen Wert darstellt, in den die Größe des Plasmavolumens eingeht, gibt die Schwundrate den prozentualen Anteil des EB - Albuminkomplexes an, der in 1 Stunde durch die Kapillarwand abgewandert ist.

Der Plasmaleerwert diente uns zur Kontrolle einer etwaigen Lipämie und dadurch bedingten Trübung des Plasmas. In keinem unserer Fälle überschritt die Extinktion der Leerprobe den Wert von 0,075 sondern lag meist weit darunter.

3. Ergebnisse

Wir untersuchten 35 Patient. unserer Klinik eingeteilt in 3 Gruppen: 15 nicht schwangere, 10 normal schwangere Frauen im letzten Drittel der Gravidität und 10 Toxikosen. Bei den nicht schwangeren Patientinnen handelte es sich vorwiegend um amenorrhöische Patientinnen, da nach Eppinger schon leichte Allgemein-erkrankungen - also z.B. eine Adnexitis - die Permeabilität beeinflussen sollen. Bei den Toxikosen handelte es sich um leichtere Fälle, es waren aber immer mindestens 2 der 3 Symptome Hypertension, Ödeme, Proteinurie vorhanden. Tabelle 1 zeigt für die erste Gruppe eine mittlere Schwundrate von 7,57 % pro Stunde. Der Wert für die Albuminclearance beträgt 2,96 ml/min, was bei einem mittleren Albuminspiegel von 3,9 g% einer täglichen Austauschrate von 165 g Albumin entspricht. Damit würde die intravasale Albuminmenge in 24 Std. etwa 1 1/2 mal ausgetauscht, was der heutigen Vorstellung über die Dynamik des Albuminmoleküls durchaus entspricht. Bei den normalen Schwangeren (Tabelle 2) beträgt das Mittel der Schwundrate 9,79 %. Die Variationsbreite der Einzelwerte liegt hier noch etwas höher, dagegen sind die Clearancewerte, deren Mittelwert 5,31 ml/min ausmacht, auch im einzelnen fast durchweg größer als im Normalfall. Dies ist sicher zum Teil mit auf das in der Schwangerschaft erhöhte Plasmavolumen zurückzuführen, das ja in den Clearancewert eingeht. Für die in 24 Stunden ausgetauschte Albuminmenge ergibt sich 300 g.

Die durchschnittliche Schwundrate der Gestosefälle (Tabelle 3) beträgt 15,1 %. Auch der Clearancewert von im Mittel 8,74 ml/min ist nun deutlich gegenüber der vorigen Gruppe erhöht. Der tägliche Albuminaustausch beträgt 492 g, d.h. viermaliger Albuminaustausch in 24 Stunden. Die Erkrankungen in dieser Gruppe weisen unterschiedliche Schweregrade auf, dabei besteht jedoch nur in einem Falle ein Esbachwert von über 1 ‰ - und zwar 2 ‰ im Falle K.A. -. Auf die Auswirkung der Proteinurie auf den Clearancewert wird später eingegangen.

Die statistische Berechnung lieferte die in Tabelle 4 angeführten Resultate. Es läßt sich darnach für den Unterschied der Schwundrate zwischen Nichtgraviden und Graviden eine Signifikanz nicht sichern ($p > 0,05$). Zwischen den EB-

Tabelle 1. Normalfälle (Nichtschwangere).

Name	Plasmavolumen ml	Schwundrate %	El. -Konst. $\times 10^{-3} (\text{min}^{-1})$	EB-Clearance ml $\times \text{min}^{-1}$
S. E.	2560	4,8	0,813	1,98
R. M.	2900	7,0	1,203	3,49
W. C.	1830	5,5	0,962	1,76
M. A.	2435	10,9	1,913	4,66
R. E.	2465	9,6	1,675	4,14
G. R.	2340	3,6	0,605	1,42
H. A.	2360	7,1	1,212	2,86
M. I.	1585	11,2	1,978	3,14
S. K.	1940	10,5	1,855	3,60
K. O.	2050	7,5	1,282	2,63
H. E.	2460	4,3	0,733	1,80
K. N.	2130	9,6	1,707	3,64
O. H.	1990	6,2	1,066	2,13
K. M.	3270	7,1	1,220	3,99
R. A.	2015	8,7	1,518	3,08
Mittelwert $\bar{x}$		7,57		2,96
Standardabweichung	σ	2,44		0,97
Mittl. Fehler des Mittelwertes	$\sigma_{\bar{x}}$	0,63		0,33

Tabelle 2. Normale Schwangere

Name	Plasmavolumen ml	Schwundrate ‰	El. -Konst. $\times 10^{-3} (\text{min}^{-1})$	EB-Clearance ml $\times \text{min}^{-1}$
H. A.	3045	16,8	3,067	9,35
H. S.	3270	10,0	1,740	5,69
A. H.	3120	8,0	1,397	4,32
Z. H.	2740	15,3	2,758	7,57
S. C.	3340	6,6	1,126	3,76
O. F.	3040	5,3	0,908	2,76
R. K.	3710	8,2	1,418	5,26
K. F.	3080	11,0	1,916	5,91
F. A.	2135	7,5	1,297	2,77
H. I.	3560	9,2	1,585	5,66
Mittelwert $\bar{x}$		9,79		5,31
Standardabweichung	σ	$\pm 3,67$		$\pm 2,05$
Mittl. Fehler des Mittelwertes	σ_n	$\pm 1,16$		$\pm 0,65$

Tabelle 3. Gestosefälle.

Name	Plasmavol. ml	Schwundrate %	El. -Konst. $\times 10^{-3} (\text{min}^{-1})$	EB-Clearance ml $\times \text{min}^{-1}$
H. I.	3470	11,5	2,040	7,08
K. A.	1780	23,4	4,433	7,89
F. R.	3600	13,5	1,820	6,55
K. E.	3390	18,8	3,467	11,76
S. M.	3820	10,9	1,903	7,27
H. U.	3245	12,0	2,127	6,90
S. E.	4645	11,9	2,125	9,87
B. R.	4550	14,3	2,565	11,67
E. M.	3120	16,7	3,038	9,48
L. G.	2380	18,0	3,750	8,94
Mittelwert $\bar{x}$		15,1		8,74
Standardabweichung	$\sigma \pm$	4,05		$\pm 1,93$
Mittl. Fehler des Mittelwertes	$\sigma_n \pm$	1,28		$\pm 0,61$

Tabelle 4.

Differenz	Schwundrate	Nichtgravide - Gravide
$\Delta \bar{x}$	= 2,22	$t = 1,67 \quad n = 23$
σ Diff.	= 1,32	$p > 0,05$
Differenz	Schwundrate	Travide - Toxikosefälle
$\Delta \bar{x}$	= 5,31	$t = 3,07 \quad n = 18$
σ Diff.	= 1,73	$p < 0,01$
Differenz	EB-Clearance	Nichtgravide - Gravide
$\Delta \bar{x}$	= 2,41	$t = 3,46 \quad n = 23$
σ Diff.	= 0,696	$p < 0,01$
Differenz	EB-Clearance	Gravide - Toxikosefälle
$\Delta \bar{x}$	= 3,37	$t = 3,78 \quad n = 18$
σ Diff.	= 0,89	$p < 0,01$

Dabei ist :

$$\sigma \text{ Diff.} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}},$$

N = Zahl der Fälle,

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{\sigma \text{ Diff.}},$$

p = Wahrscheinlichkeitsfaktor,

n = Freiheitsgrade.

Clearancewerten dieser beiden Gruppen besteht eine signifikante Differenz, dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß in dem Clearancewert der Graviden auch die Größe des bei ihnen erhöhten Plasmavolumens mitenthalten ist, so daß sich hieraus noch keine bindende Aussage über eine Veränderung der Permeabilität machen läßt. Für die Gruppen Gravide - Toxikosen sind die Differenzen sowohl der Schwundraten als auch der Clearance signifikant ($p \leq 0,01$).

4. Besprechung der Ergebnisse

Bei unseren Untersuchungen der Kapillarpermeabilität an gesunden Probanden, die zum Vergleich angestellt wurden, fanden wir eine durchschnittliche Schwundrate des EB-Albuminkomplexes von 7,57 % pro Stunde bei einer Albuminclearance von 2,96 ml/min. Wie schon erwähnt, würde dieses bei einem mittleren Albuminspiegel von 3,9 % einer täglichen Austauschrate von 165 g Albumin entsprechen. Das würde bedeuten, daß die intravasale Albuminmenge in 24 Stunden etwa 1 1/2 mal ausgetauscht würde. Bocci c. s. fand bei seinen Untersuchungen an Gesunden eine mittlere Schwundrate von 8 %⁺, ein Wert, der dem unseren durchaus entspricht im Gegensatz zu Crepet c. s., der eine wesentlich niedrigere Schwundrate (3,4 %) ermittelte. Pappenheimer kam zu ähnlichen Ergebnissen wie wir, als er für eine einmalige Passage des Albumins etwa 18 Stunden errechnete.

Während der Schwangerschaft kommt es durch die vermehrte Produktion des Follikelhormons und Progesterons sowie durch die Erzeugung des Choriongonadotropins zu einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität (Seitz, Szontagh, Hayes, Lurie) nicht nur für Wasser sondern auch für Eiweiß und in den späteren Monaten der Schwangerschaft auch für geformte Bestandteile. Man findet daher in der Schwangerschaft häufig bei elastischer Stauung des Oberarms kleine Blutaustritte. Durch die zusätzliche Erhöhung des Venendrucks (ca. 90 mm H₂O) und die Verschiebung der Bluteiweißkörper zur grobdispersen Seite hin kommt es zur Ausbildung der Vollsäftigkeit und Ödembereitschaft der Schwangeren. Als Zeichen der erhöhten Kapillarpermeabilität fanden wir bei der Untersuchung normaler Schwangerer eine durchschnittliche Schwundrate des EB-Albumins von 9,79 % bei einer Albuminclearance von 5,31 ml/min. Bocci c. s.⁺ ermittelten eine mittlere Schwundrate von etwa 11 %, auch hier eine gute Übereinstimmung.

+ Bocci s. c. bestimmten die Eliminationskonstante, aus der sich jedoch leicht die stündliche Schwundrate errechnen läßt :

$$SR = 100 - \frac{100}{e^{kt}} .$$

Interessant ist, daß bei den Gestosen die Kapillarpermeabilität deutlich weiter zunahm. Wir erhielten eine durchschnittliche Schwundrate von 15,1 % bei einem Clearancewert von im Mittel 8,74 ml/min. Bocci s. c.⁺ fanden bei ihren Eklampsiefällen bis auf zwei Ausnahmen noch höhere Schwundraten bis zu 34,4 %, was wahrscheinlich vorwiegend mit der Schwere der Fälle zusammenhängt. Daß das Auftreten einer Albuminurie die Werte für die Schwundrate und Albumin-clearance nicht wesentlich beeinflußt bzw. erhöht, geht aus folgender Überlegung hervor. Auch bei einer, in keinem unserer Fälle erreichten Albuminurie von 5 g pro 24 Stunden beträgt die für diese Menge errechnete renale Albumin-clearance nur etwa 0,1 ml/min. Zudem betrug die an der hiesigen Klinik bei starken Proteinurien direkt bestimmte renale Albumin-clearance im Mittel nur 0,37 ml/min (Friedberg). Diese Werte können demnach die totale Albumin-clearance nicht wesentlich verändern. Wir faßten die zum Teil bei unseren Fällen bestehende geringe Albuminurie als eine Teilerscheinung einer allgemeinen Kapillarpermeabilitäts-erhöhung auf.

Den Gestosen liegen Störungen des endokrinen Systems und des Stoffwechsels zu Grunde, die im wesentlichen durch den Übertritt planzentarer Hormone in die mütterliche Blutbahn und durch parenteralen Abbau blutfremden Eiweißes (Chorionzellen) bei vermehrtem Abbau körpereigener Eiweißstoffe (Deziduazellen, vermehrte Blutmauserung) ausgelöst werden (Seitz). Die Follikelhormon- und Progesteronbildung ist herabgesetzt. Das Choriongonadotropin entsteht in vermehrtem Umfang (Lax). Dieses Choriongonadotropin steigert nach Lurie jedoch die Permeabilität der Kapillaren für Eiweiß und Farbstoffe.

Andererseits ist denkbar, daß vermehrt Hyaluronidase im Kapillargebiet gebildet wird, zumal schon banale Infekte einen deutlichen Hyaluronidaseanstieg bewirken und die Gestose u. a. mit der allergischen Reaktion auf die Chorionzellen und den vermehrten Abbau körpereigener Eiweißstoffe sicherlich ähnliche Effekte hervorrufen kann. Die Wirkung der Hyaluronidase wurde eigangs ausführlich beschrieben.

Außerdem besteht im Kapillargebiet gerade bei Gestosen eine verstärkte Neigung zu Gefäßspasmen und Blutstase (Hinselmann). Inwieweit diese zum Teil erheblichen Kapillarstörungen zu lokalen Anoxämien führen, die ihrerseits eine Reduzierung des im Blut immer kreisenden oxidierten Ferritins bedingen (Zweifach), so daß dieser Stoff die erhöhte Kapillarpermeabilität bei Gestosen hervorrufen kann, ist nicht geklärt.

Außerdem kann eine Dysfunktion der Nebennieren bei Gestosen zu einer Veränderung der Kapillarpermeabilität führen (Dieckmann).

Welcher dieser Faktoren vorwiegend die Erhöhung der Kapillarpermeabilität bedingt oder ob, was wahrscheinlich ist, mehrere diese hervorrufen, bedarf einer weiteren Klärung. Sicher ist, daß die Kapillarpermeabilität bei Gestosen mehr als bei Normalschwangeren erhöht ist, wie wir auch hier nachweisen konnten.

5. Zusammenfassung

Nach einer ausführlichen Literaturübersicht zum Problem der Kapillarpermeabilität berichten wir über unsere Untersuchungen der Albuminpermeabilität mittels Evans Blue bei 15 gesunden, nicht schwangeren Frauen, 10 normalen Schwangeren und 10 Gestosen.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren finden wir bei den gesunden Frauen eine stündliche Schwundrate für Evans Blue von 7,57 % bei einer Albuminclearance von 2,96 ml/min und bei den gesunden Schwangeren eine Schwundrate von 9,79 % bei einem Clearancewert von 5,31 ml/min. Bei den Gestosen war die Schwundrate auf 15,1 % und die Albuminclearance auf 8,74 ml/min. erhöht.

Möglichkeiten, die zu dieser Erhöhung der Kapillarpermeabilität bei Gestosen führen können, werden diskutiert.

Literaturverzeichnis

1. Abell, R. u. Aylward, F. Ann. N.Y. Acad. Sc. 46, 741 1946.
2. Abruzzese, O. Riv. ital. ginec. 2, 817, 1929.
3. Albers, H. Biol. u. Path. d. Weibes Bd. VIII Wien 1949.
4. Albers, H. Wasserhaushalt in der Schwangerschaft, Stuttgart
5. Allen, T. u. Orahovats, P. Amer.J.Physiol. 164, 123, 1951.
6. Bargmann, W. Dtsch. Med. Wschr. 1535, 1953.
7. Bargmann, W. Kapillaren und Interstitium Stuttgart, S. 3, 1954.
8. Benda, L. Biol. u. Path. d. Weibes Bd. VIII, 3, Wien 1949.
9. Bennhold, H. Kapillaren und Interstitium. Stuttgart S. 148, 1954.
10. Berson, S. u. Yalow, R. J. Clin. Invest. 32, 746, 1953.
11. Berson, S. u. Yalow, R. J.Clin. Invest. 33, 377, 1954.
12. Bing, J. Acta med. scand. Suppl. 76, 1936.
13. Black, D.A. Lancet 1, 353, 1953.
14. Bocci, A., Simonetta, R. u. Scalzerle, V., Minerva ginecologica 9, 1, 1957.
15. Burger, H.Z.Geburtsh. 135, 182, 1951.
16. Chambers, R. u. Zweifach, B. Physiol. Rev. 27, 436, 1947.
17. Chinard, F.R. u. Lauson, H.D. J.Clin.Invest. 31, 895, 1952.
18. Chinard, F.R. u. Lauson, H.D. J.Clin.Invest. 33, 621, 1954.
19. Crepet, M. Minerva nefrolog. 1, 1, 1954.
20. Crepet, M. Giorn. Acad. med. Torino 117, 25, 1954.
21. Cruickshank, E. u. Whitfield, I. J. Physiol. 103, 19, 1941.
22. Cope, O., Brenizer, A. u. Poldermann, H. Amer.J.Physiol. 137, 69, 1942.
23. Dalton, A. J.Nat. Cancer Inst. 11, 1163, 1951.
24. Dawson zit. n. Küchmeister.
25. Dieckmann, Toxaemia of Pregnancy, Ciba Foudation 1952.
26. Dost, F. Der Blutspiegel Leipzig 1953.
27. Elster, F., Freeman, M. u. Lowry, E. J.Pharmacol. 96, 332, 1949.

28. Eppinger, H. Permeabilitätspathologie Wien 1949.
29. Falholt, W. u. Kaiser, E. Circulation Res. 5, 469, 1955.
30. Freeman, T. Acta med. scand. 153, 3, 1956.
31. Freinkel, N. u. Schreiner, G.J. Clin. Invest. 32, 138, 1953.
32. Friedberg, V. Ärztl. Forsch. 5, 29, 1951.
33. Friedberg, V. Dtsch. Med. Wschr. 76, 798, 1951.
34. Friedberg, V. Gynaecologia 185, 1953.
35. Friedberg, V. Der Wasserhaushalt und die Nierenfunktion in der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Leipzig 1957.
36. Friedberg, V. Zbl. Gyn. 4, 159, 1958.
37. Friedberg, V. Zbl. Gyn. 80, 130, 1958.
38. Forker, L., Chaikoff, J. u. Reinhardt, W. J. Biol. Chem. 196, 625, 1952.
39. Gibson, S. u. Evans, W. J. Clin. Invest. 16, 301, 1937.
40. Gibson, J. Amer. J. Obstetr. Gynec. 65, 1329, 1952.
41. Gregersen, M.J. u. Gibson, J. Amer. J. Physiol. 113, 50, 1935.
42. Gregersen, M.J. u. Rawson, R.A. Amer. J. Physiol. 138, 698, 1943.
43. Gregersen, M.J. Ann. Rev. Physiol. 13, 397, 1951.
44. Hall, B. Anat. Rec. 118, 225, 1954.
45. Hamilton, H. Amer. J. Obstetr. Gynec. 59, 530, 1950.
46. Hamory u. Varga Orb. lapja. 21, 1947.
47. Hayes zit. n. Kühnau.
48. Hecht, G. Mitteilungen d. Farbwerke Bayer 1957.
49. Herold, L. u. Bräutigam, H. Ärztl. Forschung 10, 145, 1954.
50. Herold, L. u. Bräutigam, H. Arch. Gynaek. 187, 83, 1955.
51. Herold, L. Klin. Wschr. 900, 1955.
52. Herold, L. Z. Geburtsh. 132, 145, 1950.
53. Herold, L. Z. Geburtsh. 134, 241, 1951.
54. Hinselmann Eklampsie Bonn 1924.

55. Homburger zit. n. Kühnau.
56. Horst, W. u. Tinschert, J. *Ärztl. Forschung* 12, 539, 1952.
57. Hyman, C. u. Rapaport, S. *Amer. Physiol.* 163, 822, 1950.
58. Klotz, J. u. Walker, F. *Amer. Chem. Soc.* 69, 1609, 1947.
59. Kubowitz, F. in Brugsch *Haemoglobin Leipzig* 1950.
60. Küchmeister, H. *Kapillaren und Interstitium Stuttgart* S. 125, 1954.
61. Küchmeister, H. *Klin. Wschr.* 720, 1949.
62. Küchmeister, H. *Med. Klin.* 699, 1952.
63. Kühnau, J. *Kapillaren und Interstitium Stuttgart*, S. 99, 1954.
64. Krogh, A. *Anatomie und Physiologie der Kapillaren Berlin* 1924.
65. Landis, E. M. *J. Clin. Invest.* 12, 217, 1933.
66. Landis, E. M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 46, 713, 1946.
67. Lange, K. *Elektrochem. Soc.* 95, 6 1949.
68. Lax, Z. *Geburtsh.* 130, 1949.
69. Lax, Zbl. *Gynäk.* 1801, 1950.
70. Luetscher, J. *J. Clin. Invest.* 33, 276, 1954.
71. Luetscher, J. u. Curtis, R. *Ann. Int. Med.* 43, 658, 1955.
72. Lurie, M. *Ann. N.Y. Acad. Sc.* 52, 1074, 1950.
73. Mayer, R. u. Kull, F. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 66, 392, 1947.
74. McKee, F. W. u. Yuile, C. J. *J. Exper. Med.* 95, 161, 1952.
75. McLennan, C. E. *Am. J. Obstetr. Gynec.* 52, 837, 1946.
76. Meili, E. *Diuretica und zirkulierende Plasmamenge, Dissertation Zürich* 1947.
77. Menkin, V. *Amer. J. Physiol.* 129, 691, 1940.
78. Menkin, V. *Brit. J. Exper. Path.* 34, 412, 1953.
79. Merlen, J. *Die Medizinische* 23, 1958.
80. Müller, A. T. jun. *Amer. J. Physiol.* 151, 229, 1947.
81. Newman, E. u. Bradley, V. *Bull. Hopkins Hosp.* 75, 253, 1944.
82. Nicoll, P. u. Webb, R. *Ann. N.Y. Acad. Sc.* 46, 697, 1946.
83. Oeff, K. U. Kessel, R. *Z. exp. Med.* 126, 278, 1955.

84. Oeff, K. u. König, A. Z.exp. Med. 127, 484, 1956.
85. Pappenheimer, J. u. Soto-Rivera, A. Amer.J.Physiol. 152, 471, 1948.
86. Pappenheimer, J.R. Klin. Wschr. 33, 362, 1955.
87. Pinali, G. ref.Ex.medic.Sed. 10, 374, 1957.
88. Pfau, P. Z.Geburtsh. 135, 194, 1950.
89. Pfau, P. Arch. Gynäk. 185, 188, 1954.
90. Pfau, P. u. Träger Arch. Gynäk. 192, 336, 1960.
91. Quadbeck, G. Die Medizinische 1685, 1959.
92. Rawson, R. A. Amer.J.Physiol. 138, 708, 1943.
93. Rein Lehrbuch d. Physiologie Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953.
94. Remmer, H. Arch. exp. Path.u.Pharm. 209, 421, 1950.
95. Renkin, E. u. Pappenheimer, J. Erg. Physiol. 49, 59, 1957.
96. Robson, H. u. Duthie, J. Brit. Med. J. 1, 994, 1952.
97. Röttger, H. Arch. Gynäk. 184, 629, 1954.
98. Roller, D. Z.klin.Med. 136, 1, 1939.
99. Russo, A. Minerva Ginecol. 9, 118, 1957.
100. Schade, H. Erg. inn. Med. 32, 425, 1927.
101. Schmermund, H.J.Kapillaren und Interstitium Stuttgart S. 188, 1954.
102. Schoenberger, J.A. u. Kroll, G. Gastroenterology 22, 607, 1952.
103. Schroeder, W. Kapillaren und Interstitium Stuttgart S. 65, 1954.
104. Schwalm, H. Arch. Gynäk. 172, 288, 1941.
105. Schwalm, H. u. Bröder, M. Dtsch.Arch.klin.Med. 191, 455, 1943.
106. Schwartzkopf, W. u. Bartelheimer, H. Z.exp.Med. 125, 409, 1955.
107. Schwartzkopf, W. u. Pickert, H. Klin.Wschr. 255, 1956.
108. Schultz, A. u. Hammarsten, J. J.Clin.Invest. 32, 107, 1953.
109. Seitz, L. in W. Stoeckel, Lehrbuch d. Geburtshilfe Jena 1956.
110. Sirbu, P. Obstetr. Ginecol. 4, 234, 1956.
111. Sirbu, P. ref. Ges.Ber. 61, 63, 1957.

112. Somogyi, J. Schweiz. Med. Wschr. 71, 225, 1941.
113. Starling zit. n. Eppinger.
114. Sterling, K. J. Clin. Invest. 30, 1228, 1951.
115. Szontagh, F. Gynaecologia 130, 109, 1950.
116. Szontagh, F. Gynaecologia 127, 240, 1949.
117. Thannhauser zit. n. Friedberg.
118. Vanek, R. Bull. Soc. roy. Belg. Gynec. Obst. 25, 518, 1955.
119. Verzář, F. Schweiz. Med. Wschr. 74, 16, 1944.
120. Vocke, W. Klin. Wschr. 591. 1956.
121. Wassermann, K. u. Mayersohn, H. Amer. J. Physiol. 165, 15, 1951.
122. Wirz, R. Helvet. physiol. pharmacol. acta 13, 42 1955.
123. Wirz, R. Schweiz. Med. Wschr. 86, 377, 1956.
124. Zissler, I., Zissler, R. u. Schneider, W. Z. klin. Med. 149, 445, 1952.
125. Zweifach, B. Physiol. Rev. 27, 436, 1947.
126. Zweifach, B., Chambers, R., Lee, R. u. Hyman, C. Ann. N. Y. Acad. Sc.
49, 553, 1948.
127. Zweifach, B., Shorr, E. u. Black, M. Ann. N. Y. Acad. Sc. 56, 626, 1953.

Meinen aufrichtigen Dank möchte ich auch an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Friedberg für die Stellung des Themas, die Überlassung eines Arbeitsplatzes und seinen wohlwollenden Rat aussprechen.

Lebenslauf.

Am 25.4.1935 wurde ich in Gleiwitz OS. als Tochter des Rechtsanwalts Dr. Richard Schmidt und seiner Ehefrau Helene, geborene Gogolla, geboren.

Ab 1941 besuchte ich bis zu unserer Flucht im Januar 1945 die Volksschule in Gleiwitz. Anschließend war ich Schülerin der Oberrealschule in Münchberg und bestand dort 1952 das Abitur.

Die ersten 4 vorklinischen Semester von 1952 - 1954 studierte ich an der Universität Hamburg. Im Anschluß an das 5. Semester machte ich in Heidelberg 1955 das Physikum. Nach 2 klinischen Semestern in Heidelberg setzte ich mein Studium an der Universität Mainz fort und beendete hier mein Staatsexamen im Mai 1958.

Ich bin seit September 1956 verheiratet und habe seit Juni 1958 einen Sohn.

